

RESEARCH UPDATE

Caspase-8을 통한 Apoptosis의 장상피세포 Necroptosis와 말단회장염의 조절

천재희

연세대학교 의과대학 내과학교실

The Regulation of Intestinal Epithelial Necroptosis and Terminal Ileitis Mediated by Apoptosis through Caspase-8

Jae Hee Cheon

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Article: Caspase-8 Regulates TNF- α -induced Epithelial Necroptosis and Terminal Ileitis (*Nature* 2011;477:335-339)

요약: 장상피 세포의 기능 이상은 장내세균의 과도한 장점막 내로의 전위를 유발하여 크론병과 같은 염증성 장질환의 원인이 된다. 건강한 정상인에서는 장상피 세포가 물리적인 벽을 유지하며 Paneth 세포나 goblet 세포 같은 특수 분화된 세포들이 점액 분비 및 항균 단백 분비 등을 통해 세균의 상피 세포 부착을 방해함으로써 선천 면역 방어 기능을 담당한다. 비정상적인 상피세포 사멸 조절 이상은 장염의 중요한 현상으로 나타나고 최근 크론병 유발 기전 중 하나라고 생각되어지고 있다. 그러나 상피세포 사멸 조절과 장내 항상성과의 관계를 통한 염증성 장질환 발생과의 연관성에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다.

이번 연구에서는 장상피 세포와 말단회장염에서 necroptosis를 조절하는 caspase-8의 중요한 역할에 대해 규명하고자 하였다. 먼저 저자들은 caspase-8이 장상피에서 선택적으로 탈락된(*Casp8^{ΔIEC}*) 마우스에서 인위적인 조치 없이 저절로 말단회장염이 발생하는 것을 발견하였다. 이 마우스는 dextran sulfate sodium 유발시 대장에도 장염을 일으켜서 장염에 매우 민감한 것을 발견하였다. *Casp8^{ΔIEC}* 마우스에서 Paneth 세포와 goblet 세포들이 매우 낮은 빈도로 관찰되었

으며 이는 장상피 세포의 항균 면역 기능이 비정상적임을 보여 주었다. 유전자 칩 결과에서도 이를 뒷받침하듯이 *Casp8^{ΔIEC}* 마우스가 정상 마우스보다 전체적인 항균 면역 기능을 담당하는 유전자군이 전체적으로 저하됨이 관찰되었고 항원 전달을 위한 MHC class II 항원 표현에 관여하는 유전자 발현에서도 차이를 보였다. *Casp8^{ΔIEC}* 마우스는 장상피 세포의 crypt에서 Paneth 세포의 사멸이 증가되었고 이는 receptor-interacting protein (Rip3)의 발현 증가에 따른 tumor necrosis factor- α (TNF- α) 사이토카인의 증가와 관련이 있었다. Rip3 단백질은 apoptosis가 정상적으로 이루어지지 않을 때 증가하는 단백질로 necroptosis를 매개한다. *Casp8^{ΔIEC}* 마우스에 TNF- α 를 투여하면 생존율이 급격히 감소하는데 necroptosis를 억제하는 nec-1을 투여하면 생존율이 회복되고 조직학적으로 장염도 호전된다. 마지막으로 크론병 환자의 조직에서 Rip3 단백질 발현이 증가되어 있어 이 질환의 발병 기전과 연관이 있음을 시사한다. 실험 결과를 종합하면 장내 항상성 유지에 필수적인 apoptosis를 담당하는 caspase-8은 TNF- α 로 유도되는 necroptosis로부터 장상피세포의 보호를 통해 염증성 장질환 발생을 억제한다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 천재희, 120-752, 서울시 서대문구 연세로 50, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jae Hee Cheon, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea. Tel: +82-2-2228-1990, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: GENIUSHEE@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

해설: 이번 연구는 apoptosis의 역할이 단순히 세포 사멸 뿐만 아니라 장상피 세포의 탈락 및 재생을 통한 장내 항상성 유지에 매우 중요한 역할을 한다는 것을 규명한 의미있는 결과이다. 오래 전부터 여러 연구 결과 apoptosis는 장상피 세포수의 조절, 위장관의 형태학적 유지 등에 매우 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다.¹ 하지만 그 이외에 비교적 최근에 apoptosis의 이상이 염증성 장질환의 병태생리와 관련있다는 보고들이 있었으나 그 기전 규명에 대한 데이터는 알려진 바가 적었다.² 이런 apoptosis의 역할이 없어지면 비교적 새로이 도입된 개념인 necroptosis에 매우 취약한 Paneth 세포, goblet 세포의 손상으로 인해 장점막에서의 항균 기능이 무너져 세균 침입이 용이하게 되어 장염이 발생하게 된다는 설명이다.³ 이 연구는 몇 가지 측면에서 염증성 장질환 모델을 잘 반영한다. 저자들은 *Casp8*^{ΔIEC} 마우스 모델에서 현상을 우연히 기대하지 않은 상태에서 발견한 듯한 인상을 주는데 운이 좋게도 염증성 장질환과 여러가지 측면에서 일치한다. 먼저 이번 연구결과에서도 보였듯이 크론병의 중요한 호발 부위가 말단회장인데 이 *Casp8*^{ΔIEC} 마우스 모델에서도 말단회장염이 가장 중요한 현상으로 나타난다. 또한 염증성 장질환 환자들의 장점막에서 goblet 세포, Paneth 세포 소실이 매우 특징적인데⁴ 이 마우스 모델에서도 역시 같이 관찰된다. Necroptosis의 중요한 매개 사이토카인인 TNF-α 역시 염증성 장질환의 핵심 사이토카인으로 이미 이에 대한 항체 치료제인 infliximab이 중요한 치료법으로 자리잡은 것 역시 일치하는 소견이다. Necroptosis는 세포 사멸의 여러 기전 중 한 가지로 비교적 최근에 나온 개념인데 apoptosis는 세포의 죽음이 세포에 의해 조절되는 세포 조절 및 항상성에 기여하며 염증세포나 사이토카인의 증가 없이 일어나는 조용한 현상임에 반해 necroptosis는 염증세포와 사이토카인 등을 증가시키는 시끄러우며 병적인 세포의 죽음으로 볼 수 있다.⁵ 이번 결과의 주제는 최초의 개념은 아니고 이전의 Nature 논문에서도 비슷한 개념을 시사하였는데, 그 논문에서 보고한 apoptosis에 관여하는 FAS-associated protein with death domain (FADD)가 Rip3 매개 necroptosis를 억제하여 장내 항상성에 기여한다는 결과를 이번 논문이 뒷받침하고 있다.⁶ 다만 *Casp8*^{ΔIEC}

마우스 모델을 통한 말단회장염 같은 염증성 장질환 현상을 설명하는 것은 저자들만의 독특한 결과였다.

Casp8^{ΔIEC} 마우스 모델은 비교적 일관되고 논리적으로 염증성 장질환에서 necroptosis 현상을 잘 설명하고 있지만 아직 사람에서 caspase-8의 유전적 변이에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 최근 대규모로 진행된 genome-wide association scan에서도 *Casp8* 유전적 변이가 관찰되지 않아 추후 연구가 필요하다. 만약 apoptosis 이상이 염증성 장질환 병태생리와 관계가 있고 유전적 변이가 중요하다면 그것은 드문 유전자 변이이거나 후생학적 변이, 전사 후 변형 등일 가능성이 있으므로 이에 대해서도 연구가 필요하다. 또한 apoptosis가 여러 가지 pathway가 있고 다양한 molecule이 관여하는 만큼 caspase-8 이외의 다른 apoptosis 관련 세포내 물질이나 세포막 수용체인 FADD 등과 Rip3 같은 necroptosis 관련 molecule에 대한 연구도 진행되어야 한다. 추후 일관된 연구가 necroptosis가 염증성 장질환의 중요 병태생리로 여겨진다면 necroptosis를 염증성 장질환 치료의 또 하나의 표적으로 삼을 가능성도 시사되는 대목이다.

REFERENCES

1. Hall PA, Coates PJ, Ansari B, Hopwood D. Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal tract: the importance of apoptosis. *J Cell Sci* 1994;107:3569-3577.
2. Nenci A, Becker C, Wullaert A, et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* 2007;446:557-561.
3. Günther C, Martini E, Wittkopf N, et al. Caspase-8 regulates TNF-α-induced epithelial necroptosis and terminal ileitis. *Nature* 2011;477:335-339.
4. Wehkamp J, Stange EF. Paneth's disease. *J Crohns Colitis* 2010;4:523-531.
5. Vandenabeele P, Galluzzi L, Vanden Berghe T, Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010;11:700-714.
6. Welz PS, Wullaert A, Vantis K, et al. FADD prevents RIP3-mediated epithelial cell necrosis and chronic intestinal inflammation. *Nature* 2011;477:330-334.